



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 158 593** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) МПК<sup>7</sup> **A 61 K 31/715, 31/702, 33/14,**  
**31/185, A 61 P 13/12**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 98103871/14, 09.08.1996

(24) Дата начала действия патента: 09.08.1996

(30) Приоритет: 11.08.1995 CA 2,155,910

(46) Дата публикации: 10.11.2000

(56) Ссылки: WO 91/08009 A1, 13.06.1991. WO 82/03733 A1, 11.11.1982. EP 0555087 A1, 11.08.1993. WO 83/00087 A1, 20.01.1983. WO 93/00939 A1, 21.01.1993. Справочник по анестезиологии и реаниматологии/ Под ред. Бунатяна А.А. - М.: Медицина, 1982, с.90-95.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 11.03.1998

(86) Заявка РСТ:  
CA 96/00542 (09.08.1996)

(87) Публикация РСТ:  
WO 97/06810 (27.02.1997)

(98) Адрес для переписки:  
129010, Москва, ул. Большая Спасская 25,  
стр.3, ООО "Городиский и Партнеры",  
Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:

Джордж ВУ (CA),  
Пол Й. ТАМ (CA),  
Иан В. ФРЕНЧ (CA)

(72) Изобретатель: Джордж ВУ (CA),  
Пол Й. ТАМ (CA), Иан В. ФРЕНЧ (CA)

(73) Патентообладатель:  
Джордж ВУ (CA),  
Пол Й. ТАМ (CA),  
Иан В. ФРЕНЧ (CA)

(54) БИОСОВМЕСТИМЫЙ ВОДНЫЙ РАСТВОР ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИ НЕПРЕРЫВНОМ АМБУЛАТОРНОМ ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ

(57)  
Изобретение может быть использовано в терапии конечной стадии почечной недостаточности. Предложен раствор для перитонеального диализа. Он содержит по меньшей мере один осмотически активный агент, выбранный из ацетилированного аминоксахара, деацетилированного аминоксахара и их комбинаций. Агент присутствует в виде мономера или олигомера из 2-12 углеводных звеньев. Например, в качестве такого агента может быть N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин, N-ацетилманнозамин, глюкозамин, галактозамин или маннозамин. Раствор может дополнительно содержать электролиты: Na, Cl, Ca, Mg лактат, малат, ацетат, сукцинат и

их комбинации. Он имеет pH 5,0-7,4. Способ проведения перитонеального диализа включает введение заявленного раствора в перитонеальную полость пациента. Способ лечения пациента, страдающего от почечной недостаточности, включает введение раствора в перитонеальную полость пациента. Изобретение обеспечивает большую биосовместимость раствора с перитонеальной мембраной, предотвращая или замедляя таким образом морфологические или функциональные нарушения перитонеальной мембраны и увеличивая время лечения пациентов методом непрерывного амбулаторного перитонеального диализа. 3 с. и 25 з.п.ф-лы, 2 табл.

RU 2 1 5 8 5 9 3 C 2

RU 2 1 5 8 5 9 3 C 2



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 158 593** <sup>(13)</sup> **C2**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **A 61 K 31/715, 31/702, 33/14,  
31/185, A 61 P 13/12**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 98103871/14, 09.08.1996

(24) Effective date for property rights: 09.08.1996

(30) Priority: 11.08.1995 CA 2,155,910

(46) Date of publication: 10.11.2000

(85) Commencement of national phase: 11.03.1998

(86) PCT application:  
CA 96/00542 (09.08.1996)

(87) PCT publication:  
WO 97/06810 (27.02.1997)

(98) Mail address:  
129010, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja 25,  
str.3, OOO "Gorodisskij i Partnery", Lebedevoj N.G.

(71) Applicant:  
Dzhordzh VU (CA),  
Pol J. TAM (CA),  
Ian V. FRENCh (CA)

(72) Inventor: Dzhordzh VU (CA),  
Pol J. TAM (CA), Ian V. FRENCh (CA)

(73) Proprietor:  
Dzhordzh VU (CA),  
Pol J. TAM (CA),  
Ian V. FRENCh (CA)

**(54) BIOCOMPATIBLE AQUEOUS SOLUTION FOR PERFORMING CONTINUOUS PERITONEAL AMBULATORY DIALYSIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: solution contains at least one osmotically active ingredient selected from acetylated amino sugar, deacetylated amino sugar, or their combinations. The agent is taken as monomer or oligomer having 2 to 12 carbohydrate links. N- acetylglactosamine, N-acetylglucosamine, N-acetylmannosamine, glucosamine, galactosamine, mannosamine are usable as the agent. The solution optionally contains electrolytes like Na, Cl, Ca, Mg, lactate, malate, acetate, succinate, or

their combinations. It has pH of 5.0-7.4. Method for performing peritoneal analysis involves introducing the solution into the peritoneal cavity. Method for treating the patient on the occasion of renal insufficiency involves introducing the solution into the peritoneal cavity of the patient. EFFECT: improved biocompatibility properties; avoided morphological or functional disorders of the peritoneal membrane; prolonged period of treatment. 28 cl, 2 tbl

RU 2 1 5 8 5 9 3 C 2

RU 2 1 5 8 5 9 3 C 2

Непрерывный амбулаторный перитонеальный диализ (НАПД) применяют в терапии конечной стадии почечной недостаточности (КСПН) путем введения раствора с осмотической активностью в перитонеальную полость. Токсичные продукты выделения и избыточная жидкость поступают из крови в раствор диализа путем диффузии и ультрафильтрации сквозь брюшину. Осмотическая ультрафильтрация происходит вследствие добавления в диализирующий раствор глюкозы в гипертонической концентрации. Благодаря осмотическому градиенту между кровью и раствором для НАПД глюкоза вытягивает воду из кровеносной системы в перитонеальную полость. Такой осмотический эффект существует временно и ослабляется по мере того, как глюкоза поглощается и/или метаболизируется.

В процессе НАПД диализный раствор вводят методом инфузии из мягких пластиковых контейнеров в перитонеальную полость, где он остается в течение некоторого периода времени (далее называемого временем удерживания), после чего его выводят путем дренажа и отбрасывают. Как правило, ежедневно проводят 3-5 процедур или "обменов" с введением по 1-3 раствора для НАПД за каждую с удерживанием в течение ночи. Концентрацию глюкозы варьируют от 1,5 до 5% (мас./об.) с помощью имеющихся в продаже растворов для НАПД, которые содержат 1,5%, 2,5% или 4,5% глюкозы при высоком содержании лактата, а также различные электролиты, присутствующие в концентрациях более или менее близких к физиологическим. Пациенты при НАПД за день теряют также 5-10 г белка, переходящего в диализат. Коммерческие растворы для НАПД обычно имеют осмолярность 300-700 мОсмоль/л, предпочтительно 350-450 мОсмоль/л, как следует из Патента США 5011826.

Хотя перитонеальный диализ имеет ряд преимуществ по сравнению с гемодиализом, в том числе значительно более низкую стоимость, при этой процедуре существует ряд потенциальных осложнений. В этот ряд входит потеря белка сквозь относительно высокопроницаемую перитонеальную мембрану, поглощение и метаболизм вводимой глюкозы, которые приводят к увеличению веса и гиперлипидемии, что особенно нежелательно для пациентов-диабетиков, у которых часто развивается КСПН (Ong-Ajyooth, L., Transp Proc 26:2077, 1994).

В среднем за сутки пациент поглощает из диализата около 150 г глюкозы, что для многих является избыточным источником углеводов и приводит у пациентов, не страдающих диабетом, к гиперинсулинемии и гипертриглицеридемии, которые содействуют возникновению атеросклероза. Вероятно такой ряд событий способствует развитию сердечно-сосудистого заболевания, которое наиболее часто является причиной смерти пациентов с КСПН.

Хроническое воздействие на брюшину гипертонического раствора для НАПД, имеющего кислую реакцию (pH 5 - 6,2), может приводить к потере ее функции ультрафильтрующей мембраны, что вызывает

повышение проницаемости перитонеальной мембраны и увеличение скорости поглощения глюкозы из диализного раствора, а также потерю способности к ультрафильтрации (Breborrowicz et al. *Advances in Peritoneal Dialysis* 8: 11, 1992; Breborrowicz et al, *Nephron* 67: 350, 1994). В биоптатах брюшины, взятых у пациентов, длительно подвергавшихся диализу с применением растворов для НАПД, видны типичная эпителиальная реакция на раздражение, пролиферация клеток мезотелия, а также снижение количества микроворсин, которые в норме покрывают поверхность мезотелиальных клеток (Dobbie, J.W., Lloid, J.K., Gall, C.A. In R. Khamma, K.D. et al Eds. *Advances in peritoneal dialysis*. Toronto. U of Toronto Press, 3, 1990; Friedlander, M. J. , *Lab Clin Med* 122:639, 1993). Последствием длительного лечения методом НАПД является также хроническое воспаление брюшины, связанное, возможно, с кислыми свойствами раствора для НАПД (Lewis, S & Holmes, C. , *Periton Dial Int* 11:14; Beelen, R.H.J. et al In Maher J.F., Winchester, J. F. Eds. *Frontiers in peritoneal dialysis*. New York: Field, Richj and Associates, 524, 1986; Bos, H.J. et al, *Nephron* 59:508, 1991), играют ведущую роль в излечении (Weiczorowska, K. et al *Short Reports*). При длительной терапии методом НАПД развиваются также морфологические изменения в перитонеальной структуре, включая фиброз брюшины (Chaimovitz, C. , *Kidney Int* 45:1226, 1994). Кроме того, использование современных относительно кислых и гипертонических по глюкозе растворов для НАПД приводит к снижению функций перитонеальных макро фагов, что еще раз указывает на потребность в более физиологичных биосовместимых растворах для НАПД (de Fijter, C.W.H. et al, *Clin Nephrology* 39:75, 1993).

Дополнительно было показано, что перитонеальная мембрана теряет гликозаминогликаны (ГАГ), в результате чего происходит резкое снижение эффективности фильтрации. Предполагалось, что потеря ГАГ перитонеальной мембраной является следствием усиленной выработки свободных радикалов активированными перитонеальными лейкоцитами (Breborrowicz, A. et al, *Periton Dial Int* 11 (Suppl): 35a, 1991) или же деструктивного действия интерстициальных белков (Fligel, S.E.G. et al, *Amer J Pathol* 115:418, 1984). Дополнительное введение в диализную жидкость гликозаминогликана хондроитинсульфата усиливает чистую ультрафильтрацию за счет замедления абсорбции глюкозы и жидкости из перитонеальной полости (*Advances in Peritoneal Dialysis* 8:11, 1992; *Nephron* 67: 346, 1994), возможно, благодаря их способности удалять свободные радикалы. В литературе также имеются данные о том, что и другие ГАГ, такие как гепарин и дерматан, удаляют свободные радикалы (Hiebert, L., Liu, J.M., *Semin Thromb Hemost* 17:42, 1991; Fracasso, A. et al, *J. Amer Soc Neph* 5:75p, 1994). Сообщалось также, что гиалуронат (ранее известный как гиалуроновая кислота), который тоже удаляет свободные радикалы, защищает брюшину от повреждений, являющихся следствием НАПД-терапии

(Wieczorowska, K. et al, Perit. Dial. Int. 15: 81, 1995). Это подтверждается обнаружением того факта, что диализная жидкость, собранная за ночь, содержит гиалуронан в более высокой концентрации, чем сыворотка крови. Например, С. Юнг и др. (Yung, S. et al. Kidney Int 46:527, 1994) нашли, что в диализатах подвергшихся НАПД пациентов с КСПН, при перитоните или без него, уровни гиалуронана повышались, а возможным источником гиалуронана являлись мезотелиальные клетки брюшины. Гиалуронан играет важную роль в регулировании пролиферации клеток при заживлении. Гиалуронан представляет собой полимер из повторяющихся молекул N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты; дерматан состоит из повторяющихся звеньев N-ацетилглюкозамина и идуроновой кислоты, а хондроитин построен из глюкуроновой кислоты и N-ацетилгалактозамина.

Бреборович и Ореопульс (Breborrowicz and Oreopoulos) подали патентную PCT-заявку (EP-555087-A1) (приоритет 92US- 830721) на добавление в растворы для НАПД в случаях перитонита акцепторов свободных радикалов, таких как ГАГ, в том числе продуктов распада гиалуроновой кислоты, для предупреждения связанных с перитонитом воспалительных реакций.

Как указано выше, N-ацетилглюкозамин (N-АГ) является компонентом многих ГАГ. N-АГ образуется почти во всех клетках из глюкозы путем ряда биохимических реакций, которые включают перенос аминогруппы с глутамина на глюкозу с образованием глюкозамина и синтез N-ацетилглюкозамина с помощью ацетил-КоА. Затем N-АГ превращается в N-АГ-6-фосфат (который переходит в эпимер N-АГ, N-ацетилманнозамин-6-фосфат, превращающийся затем в 9-фосфат N-ацетилнейраминовой кислоты, являющейся составной частью сиаловых кислот, ганглиозидов и гликопротеинов) и в N-АГ-1-фосфат (который превращается в УДФ-N-ацетилглюкозамин (УДФ-N-АГ), включающийся в такие ГАГ, как хондроитины и гликопротеиды). УДФ-N-АГ превращается также в такие ГАГ, как гиалуронан и гликопротеиды. Таким образом, N-АГ является первичным строительным блоком многих жизненно важных компонентов тканей, независимо от того, включают ли они непосредственно N-АГ или же родственные аминоксахара типа N-ацетилманнозамина и N-ацетилгалактозамина.

Было показано, что при пероральном введении глюкозамин и N-ацетилглюкозамин (N-АГ) быстро всасываются и распределяются по всему организму, внедряясь в ткани, предпочтительно, в ГАГ тела. Эти вещества внедряются в ГАГ перитонеальной мембраны, что предотвращает их истощение и обеспечивает таким образом целостность перитонеальной мембраны, предупреждая или, по меньшей мере, замедляя потерю мембраной ее ультрафильтрующего действия. Таким образом, при терапии конечной стадии почечной недостаточности (КСПН) методом НАПД замена всей глюкозы или части ее в доступных на настоящий момент растворах для НАПД аминоксахарами, в частности N-АГ,

должна обеспечить получение более биосовместимого раствора для перитонеального диализа, создавая в то же время необходимый осмотический эффект, требующийся для удаления избыточной воды, а также для удаления продуктов выделения уносом растворителя из пациентов с КСПН, подвергающихся НАПД. В отличие от глюкозы, которая в качестве источника энергии усваивается почти всеми микроорганизмами, аминоксахара метаболируются в относительно меньшей степени и, вероятно, не поддерживают рост микробов, снижая таким образом у пациентов, подвергающихся длительному лечению методом НАПД, склонность к развитию перитонита, распространенного и серьезного неблагоприятного осложнения, связанного с лечением НАПД. В связи с быстрым выведением N-АГ и других аминоксахаров из большого круга кровообращения за счет внедрения их с ГАГ и в различные компоненты тканей, содержащие аминоксахара, степень метаболического превращения их в липиды значительно снижена, что уменьшает риск развития ожирения, белковой недостаточности, дислипидемии и гипертриглицеридемии, гиперинсулинемии и т. д., а также связанных с этим неблагоприятных метаболических последствий.

Для того, чтобы N-АГ и родственные аминоксахара можно было использовать в качестве осмотических агентов в растворах для НАПД, они должны обладать химической чистотой в высокой степени, т.е. в такой же, которая требуется для использования в фармацевтических продуктах, а именно минимальной чистотой 98,5 %. N-АГ такой чистоты может быть произведен двумя способами. Первый состоит в кислотной биологической переработке неочищенного хитина, представляющего собой линейный полимер из повторяющихся звеньев N-АГ и получаемого из панцирей крабов, креветок и других ракообразных, после чего индивидуальные звенья N-АГ выделяют и дезацетилируют до глюкозамина. Глюкозамин выделяют и кристаллизуют до высокой степени чистоты, а затем с помощью уксусного ангидрида повторно ацетилируют до N-ацетилглюкозамина, который осаждают и перекристаллизовывают из спирта таким образом, что его чистота становится выше, чем 98,5%. Вторым способом производства N-АГ, причем предпочтительным, является получение N-АГ из высушенных панцирей ракообразных или из неочищенного хитина путем прямого ферментативного расщепления с помощью набора ферментов, включающего хитиназу и хитобиозу, который разрушает хитиновый полимер N-АГ до дисахаридных звеньев хитобиозы, а затем непосредственно до мономера N-АГ, без необходимости проведения каких-либо стадий органического синтеза. N-АГ перекристаллизовывают из этилового спирта до высокой степени чистоты. Ферменты, требующиеся для этого процесса, выделяются в культуральные среды многими микроорганизмами, в частности *Serratia marcescens*. Таким образом, данный способ производства не только обеспечивает получение N-АГ со степенью чистоты, пригодной для использования в растворах

НАПД, но также позволяет производить N-АГ относительно дешево, поскольку хитин или панцири ракообразных можно добавлять непосредственно в не содержащую клеток микроорганизмов ростовую среду из культуры *S. marcescens*, а после необходимого реакционного периода легко выделять из этой среды N-АГ. Изменяя длительность периода ферментативной реакции, можно получать полимеры с различным числом звеньев N-АГ, которые могут быть дополнительно очищены и выделены как молекулярные частицы со специфической молекулярной массой с помощью доступных хроматографических методов разделения, и которые могут быть выделены, кристаллизованы и дополнительно очищены путем перекристаллизации с использованием способов, известных квалифицированным специалистам в области способов изоляции и очистки химии углеводов.

В Патенте США 5011828 утверждается, что в растворах для НАПД можно использовать галактозу, индивидуально или вместе с глюкозой в различных соотношениях, в качестве осмотически активных агентов, в то время, как в Патенте США 4879280 утверждается, что подобным же образом могут быть использованы дисахариды, такие как лактоза, сахароза, целлобиоза и т.д. вместе с подходящими электролитными добавками. Дополнительно в Патенте 4879280 показано применение трисахаридов, олигосахаридов и полисахаридов с молекулярной массой менее 400000, таких как раффиноза, крахмал, инулин, пектин, декстраны, гидроксипропилированный крахмал (ГЭК) и подобные им вещества. Например, коллоидальные полимеры глюкозы с длиной цепи в 4-250 звеньев и со средней молекулярной массой около 16200 и среднечисленной молекулярной массой 5800 прошли клинические испытания в качестве компонентов раствора для НАПД (Kidney Int 46: 496, 1994; US Patent 4886789). Раствор этого полимера глюкозы, названного Икодекстрином (Icodextrin), при концентрации 7,5% имел осмоляльность 282 мОсмоль/кг и pH 5,3. Однако ни в доступной научной литературе, ни в опубликованных патентах не говорится об использовании полимеров или олигомеров аминсахаров, таких как N-ацетилглюкозамин, N-ацетилманнозамин или N-ацетилгалактозамин и им подобных, в качестве осмотически активных компонентов растворов для НАПД, что является предметом настоящего изобретения.

Поскольку эффективность интерперитонеального диализа зависит от присутствия гипертонического раствора, а осмоляльность зависит от количества молекул в растворе, крупные молекулы, такие, как гликозаминогликаны (ГАГ), вносят незначительный вклад в осмотический эффект раствора для НАПД и диализный раствор должен содержать еще и избыток глюкозы. Так как N-ацетилглюкозамин и родственные аминсахара, так же, как и другие сахара и/или кислотные углеводы, составляющие ГАГ, имеют молекулярную массу, подобную массе глюкозы они должны быть осмотически активны. Следовательно, включение аминсахаров, в частности, N-ацетилглюкозамина, в растворы для НАПД

в концентрациях от 0,5 до 5%, вместе с глюкозой или без нее, будет обеспечивать эффективный диализный раствор с большей биосовместимостью с перитонеальной мембраной, предотвращающий или замедляющий таким образом морфологические или функциональные нарушения перитонеальной мембраны и увеличивающий время, в течение которого пациентов с КСПН можно успешно лечить методом НАПД. Это дает несколько преимуществ, в том числе существенную экономию средств в системе здравоохранения за счет уменьшения необходимости применения дорогостоящего гемодиализа, снижение числа перитонеальных инфекций у пациентов, подвергающихся НАПД, более низкий риск сердечно-сосудистого заболевания благодаря уменьшению липидных изменений, типичных при использовании доступных в настоящее время растворов для НАПД, и улучшение качества жизни таких пациентов.

Поступающие на рынок сегодня растворы для НАПД имеют следующий типичный состав на 100 мл раствора. Декстроза безводная 1,5, 2,5 или 4,25 плюс хлорид натрия 567 мг, лактат натрия 392 мг, дигидрат хлорида кальция 23,9 мг и гексагидрат хлорида магния 15,2 мг. В пересчете на миллиэквиваленты это составляет 132 мЭкв Na/л; 3,24 мЭкв Ca/л; 1,5 мЭкв Mg/л; 101,75 мЭкв Cl/л и 36 мЭкв лактата/л. Альтернативно, такой раствор может содержать вместо лактата малат, ацетат или сукцинат. Обычно раствор имеет осмотическое давление 347 мОсмоль/л.

Раствор для НАПД данного изобретения предназначен для обеспечения уровней электролитов, подобных их уровням в доступных в настоящее время растворах для НАПД, но отличается другим составом осмотически активных углеводов, включающим в себя ацетилированные и деацетилированные аминсахара, в том числе N-ацетилглюкозамин, глюкозамин, N-ацетилгалактозамин, галактозамин, N-ацетилманнозамин, маннозамин каждый по отдельности или в сочетаниях при различных концентрациях, или в сочетании с глюкозой в различных концентрациях, или олигомеры N-ацетилглюкозамина, N-ацетил-маннозамина, N-ацетилгалактозамина, галактозамина, маннозамина и глюкозамина, которые состоят по меньшей мере из 2 углеводных звеньев и не более, чем из 12 звеньев. Указанная композиция может являться смесью олигомеров с различными количествами каждого олигомера, как по отдельности, так и в сочетаниях друг с другом. Дополнительно растворы для НАПД данного изобретения могут содержать в различных соотношениях с ацетилированными и деацетилированными аминсахарами добавочные осмотически активные агенты, например кислотные углеводы, которые также включаются в тканевые гликозаминогликаны (ГАГ), такие как глюкуроновая кислота и идуроновая кислота.

При моделировании воспалительных заболеваний кишечника на животных ободочная кишка становится фиброзной, то же самое происходит с брюшиной в результате длительного интраперитонеального диализа. Введение раствора N-АГ в кишечник крыс, у которых

существовали вызванные химическим путем воспалительные реакции кишечника с утолщением стенок кишки или фиброзом, снижает фиброзную реакцию на воспалительный стимул в степени, зависящей от дозы (Таблица 1). Следует ожидать, что подобным же образом N-АГ будет предупреждать развитие фиброза брюшины у пациентов, подвергающихся НАПД.

Кроме глюкозы, типичные растворы для НАПД содержат также подходящие по количеству и качеству электролиты для того, чтобы получить более или менее приемлемый физиологический раствор. Например, в качестве заменителя основания включают лактат. Его усвоение и обмен будут корректировать метаболический ацидоз. Натрий обычно вводят в концентрации, чуть более низкой, чем его концентрация в плазме, или 132-137 мМ/л, чтобы ускорить удаление натрия. Аналогично обычно включают в растворы для НАПД хлорид в физиологических концентрациях 100-110 мМ/л.

В норме осмолярность крови составляет приблизительно 280 мОсмоль/л, так что раствор для НАПД должен иметь большее значение осмолярности, чем это, чтобы быть эффективным в качестве диализного раствора, и предпочтительно он должен обладать осмотическим давлением в 300-700 мОсмоль/л, а более конкретно 310-560, или в еще более узких пределах, от 350 до 450 мОсмоль/л (по патенту 4879280).

В опытах на крысах диализ в течение 4 часов проводили с помощью сбалансированного солевого раствора Хэнкса (Hanks Balanced salt solution), в который добавляли либо глюкозу, либо N-ацетилглюкозамин в концентрациях 75 мМ или 214 мМ при pH 7,35 - 7,4. Значение "чистой ультрафильтрации" рассчитывали как разность между объемом выведенного путем дренажа диализата после 4-часового времени удерживания в перитонеальной полости и объемом введенной диализной жидкости (20 мл). Дополнительно измеряли концентрации мочевины и креатинина в крови и в диализной жидкости, проницаемость перитонеальной мембраны для мочевины и креатинина, выраженную в виде поверхностного коэффициента массопередачи, рассчитывали по методу Кредьета и др. (Krediet et al, Blood Purif 4: 194, 1986). Результаты, приведенные ниже в виде таблицы 2 ясно показывают, что N-АГ обеспечивает статистически значимое увеличение чистой ультрафильтрации, а также перитонеального клиренса мочевины без повышения потерь альбумина или общего белка в диализную жидкость. Кроме того, включение N-АГ в диализную жидкость стимулирует у крыс синтез гиалуроновой кислоты, как показало увеличение количества гиалуроновой кислоты, выделенной в диализат, более, чем на 100%, по сравнению с животными, получившими глюкозу, такие эксперименты in vivo четко показывают, что при использовании для перитонеального диализа N-АГ является более эффективным осмотическим агентом, чем глюкоза.

Стимуляция выработки гиалуроновой кислоты N-ацетилглюкозамином была подтверждена в тканевой культуре мезотелиальных клеток человека.

Поскольку при осуществлении данного изобретения могут быть внесены многие изменения, не выходящие за пределы объема притязаний этого изобретения, настоящим заявляется, что все приведенные здесь материалы к данному изобретению следует рассматривать не в ограничительном смысле, но лишь в качестве иллюстративных.

#### Формула изобретения:

1. Раствор для перитонеального диализа, содержащий эффективное количество по меньшей мере одного осмотически активного агента, выбранного из группы, состоящей из ацетилированного аминоксахара, деацетилированного аминоксахара и их комбинаций, в котором указанный по меньшей мере один осмотически активный агент присутствует в виде мономера или олигомера из 2 - 12 углеводных звеньев.

2. Раствор по п.1, в котором ацетилированный аминоксахар выбран из группы, состоящей из N-ацетилглюкозамина, N-ацетилгалактозамина и N-ацетилманнозамина.

3. Раствор по п.1 или 2, в котором деацетилированный аминоксахар выбран из группы, состоящей из глюкозамина, галактозамина и маннозамина.

4. Раствор по любому из пп.1, 2 или 3, в котором ацетилированный аминоксахар представляет собой N-ацетилглюкозамин.

5. Раствор по любому из пп.1, 2, 3 или 4, дополнительно содержащий электролиты, выбранные из группы, состоящей из натрия, хлорида, кальция, магния, лактата, малата, ацетата, сукцината и их комбинаций, причем указанные электролиты присутствуют в виде фармацевтически приемлемых композиций.

6. Раствор по п.5, в котором раствор имеет фармацевтически приемлемый pH и этот pH находится в пределах - 5,0-7,4, натрий присутствует в концентрации в пределах 115 - 140 мЭкв/л, кальций - в концентрации в пределах 0,6 - 5,0 мЭкв/л, хлорид - в концентрации в пределах 100 - 145 мЭкв/л, магний - в концентрации в пределах 0 - 2,0 мЭкв/л и лактат, малат, ацетат или сукцинат - в концентрации в пределах 30 - 45 мЭкв/л.

7. Раствор по любому из пп.1, 2, 3, 4, 5 или 6, в котором по меньшей мере один осмотически активный агент присутствует в концентрации 0,5 - 5,0% (мас/об).

8. Раствор по любому из пп.1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7, дополнительно содержащий по меньшей мере один дополнительный осмотически активный агент, выбранный из группы, состоящей из глюкозы, идиуроновой кислоты, глюкуроновой кислоты и их комбинаций.

9. Раствор по п.8, в котором по меньшей мере один осмотически активный агент вместе с по меньшей мере одним дополнительным осмотически активным агентом присутствует в концентрации от 0,5 до 5,0% (мас/об).

10. Способ проведения перитонеального диализа, предусматривающий введение раствора для перитонеального диализа в перитонеальную полость пациента, причем этот раствор содержит эффективное количество по меньшей мере одного осмотически активного агента, выбранного из группы, состоящей из ацетилированного аминоксахара, деацетилированного

аминосахара и их комбинаций, причем указанный по меньшей мере один осмотически активный агент присутствует в виде мономера или олигомера из 2 - 12 углеводных звеньев, и где указанный раствор ослабляет осложнения, связанные с перитонеальным диализом.

11. Способ по п.10, в котором ацетилированный аминоксахар выбран из группы, состоящей из N-ацетилглюкозамина, N-ацетилгалактозамина и N-ацетилманнозамина.

12. Способ по п.10 или 11, в котором деацетилированный аминоксахар выбран из группы, состоящей из глюкозамина, галактозамина и маннозамина.

13. Способ по любому из пп.10, 11 или 12, в котором ацетилированный аминоксахар представляет собой N-ацетилглюкозамин.

14. Способ по любому из пп.10, 11, 12 или 13, в котором раствор дополнительно содержит электролиты, выбранные из группы, состоящей из натрия, хлорида, кальция, магния лактата, малата, ацетата, сукцината и их комбинаций, причем указанные электролиты присутствуют в виде фармацевтически приемлемых композиций.

15. Способ по п.14, в котором раствор имеет фармацевтически приемлемый pH и этот pH находится в пределах ~ 5,0-7,4, натрий присутствует в концентрации в пределах 115 - 140 мЭкв/л, кальций - в концентрации в пределах 0,6 - 5,0 мЭкв/л, хлорид - в концентрации в пределах 100 - 145 мЭкв/л, магний - в концентрации в пределах 0 - 2,0 мЭкв/л и лактат, малат, ацетат или сукцинат - в концентрации в пределах 30 - 45 мЭкв/л.

16. Способ по любому из пп.10, 11, 12, 13, 14 или 15, в котором по меньшей мере один осмотически активный агент присутствует в концентрации ~ 5,0-5,0% (мас/об).

17. Способ по любому из пп.10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16, в котором раствор дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный осмотически активный агент, выбранный из группы, состоящей из глюкозы, идуроновой кислоты, глюкуроновой кислоты и их комбинаций.

18. Способ по п.17, в котором по меньшей мере один осмотически активный агент вместе с по меньшей мере одним дополнительным осмотически активным агентом присутствует в концентрации от 0,5 до 5,0% (мас/об).

19. Способ по любому из п.10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18, в котором раствор ослабляет по меньшей мере одно из следующих осложнений, связанных с перитонеальным диализом: морфологические и функциональные повреждения перитонеальной мембраны, перитонит, неблагоприятные метаболические последствия и связанное с ними

сердечно-сосудистое заболевание и белковая недостаточность.

20. Способ лечения пациента, страдающего от почечной недостаточности, включающий введение раствора для перитонеального диализа в перитонеальную полость пациента, причем указанный раствор содержит эффективное количество по меньшей мере одного осмотически активного агента, выбранного из группы, состоящей из ацетилированного аминоксахара, деацетилированного аминоксахара и их комбинаций, причем указанный по меньшей мере один осмотически активный агент присутствует в виде мономера или олигомера из 2 - 12 углеводных звеньев.

21. Способ по п. 20, в котором ацетилированный аминоксахар выбран из группы, состоящей из N-ацетилглюкозамина, N-ацетилгалактозамина и N-ацетилманнозамина.

22. Способ по п.20 или 21, в котором деацетилированный аминоксахар выбран из группы, состоящей из глюкозамина, галактозамина и маннозамина.

23. Способ по любому из пп.20, 21 или 22, в котором ацетилированный аминоксахар представляет собой N-ацетилглюкозамин.

24. Способ по любому из п.20, 21, 22 или 23, в котором раствор дополнительно содержит электролиты, выбранные из группы, состоящей из натрия, хлорида, кальция, магния, лактата, малата, ацетата, сукцината и их комбинаций, причем указанные электролиты присутствуют в виде фармацевтически приемлемых композиций.

25. Способ по п.24, в котором раствор имеет фармацевтически приемлемый pH и этот pH находится в пределах ~ 5,0-7,4, натрий присутствует в концентрации в пределах 115 - 140 мЭкв/л, кальций - в концентрации в пределах 0,6 - 5,0 мЭкв/л, хлорид - в концентрации в пределах 100 - 145 мЭкв/л, магний - в концентрации в пределах 0 - 2,0 мЭкв/л и лактат, малат, ацетат или сукцинат - в концентрации в пределах 30 - 45 мЭкв/л.

26. Способ по любому из пп.20, 21, 22, 23, 24 или 25, в котором по меньшей мере один осмотически активный агент присутствует в концентрации ~ 0,5-5,0% (мас/об).

27. Способ по любому из пп.20, 21, 22, 23, 24, 25 или 26, в котором раствор дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный осмотически активный агент, выбранный из группы, состоящей из глюкозы, идуроновой кислоты, глюкуроновой кислоты и их комбинаций.

28. Способ по п.27, в котором по меньшей мере один осмотически активный агент вместе с по меньшей мере одним дополнительным осмотически активным агентом присутствует в концентрации от 0,5 до 5,0 (мас/об).

Таблица 1

<b>ФИБРОЗ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ</b> <b>(ИЗМЕРЕНО ПО МАССЕ (г) ОТРЕЗКА ДЛИНОЙ 8 см)</b>	
<b>ИНТРАРЕКТАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ</b>	<b>СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ <math>\pm</math> SEM</b>
Контроль (20 мг ТНБ** в 0,25 мл этанола)	$2,301 \pm 0,222$
25 мг N-АГ/кг м.т.*** за 1 ч до ТНБ/этанол	$1,699 \pm 0,142$
50 мг N-АГ/кг м.т. за 1 ч до ТНБ/этанол	$1,339 \pm 0,155$
100 мг N-АГ/кг м.т. за 1 ч до ТНБ/этанол	$1,150 \pm 0,068$

\*\*ТНБ - тринитробензолсульфокислота

\*\*\*на кг массы тела

RU 2158593 C2

RU 2158593 C2



Таблица 2

	Глюкоза 75 мм (N=11)	N-АГ 75 мм (N=14)	Глюкоза 214 мм (N=11)	N-АГ 214 мм (N=13)
Чистая ульт- рафильтрация (мл/4ч)	-0,44 ± 2,0	-0,11 ± 1,6	11,45 ± 1,2	14,45 ± 1,6*
Поверх. ко- эф. Массопе- редачи для мочевины (мл/мин)	0,344 ± 0,13	0,287 ± 0,13	0,212 ± 0,07	0,262 ± 0,15
Перитонеаль- ный клиренс мочевины (мл/мин)	18,8 ± 2,2	18,4 ± 2,1	26,9 ± 2,0	30,0 ± 2,2**
Отношение общего белка диализат/ /сыворотка (%)	4,3 ± 1,0	4,4 ± 0,6	2,8 ± 0,4	3,1 ± 0,5
Отношение альбумина диализат/ /сыворотка (%)	4,0 ± 1,6	3,9 ± 1,2	1,6 ± 0,6	2,0 ± 0,9
Гиалуроновая кислота в диализате (мкг/л)	103 ± 21	226 ± 93*	91 ± 31	217 ± 96***

RU 2158593 C2

RU 2158593 C2

\* = статистически значимый результат ('t'-test),  $p < 0,001$

\*\* = статистически значимый результат ('test'-test),  $p < 0,01$

\*\*\* = статистически значимый результат,  $P < 0,002$

RU 2158593 C2

RU 2158593 C2